

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. April 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/031473 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07K 14/705**,
C12N 5/06, A61K 38/17

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/03466

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. September 2002 (16.09.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 47 638.8 27. September 2001 (27.09.2001) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **SCHOLZ, Martin** [DE/DE]; Klinik für THG-
Chirurgie, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt (DE).

(74) Anwalt: **STREHL, SCHÜBEL-HOPF & PARTNER**,
Maximilianstrasse 54, 80538 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden*
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** LEUKOCYTE INACTIVATION MODULE

(54) **Bezeichnung:** LEUKOZYTEN-INAKTIVIERUNGS-MODUL (LIM)

(57) **Abstract:** The invention relates to a module for reducing the activity of leukocytes, which comprises a carrier and a ligand that is linked to the carrier and is suitable for interacting with a leukocyte receptor. The invention also relates to a method for reducing the activity of leukocytes using said module. The advantage of the invention is that after the bonding of the activated leukocytes in the leukocyte inactivation module, the damaging activity of the cells is inhibited within minutes.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung stellt ein Modul zum Herabsetzen der Aktivität von Leukocyten bereit, welches einen Träger und einen Liganden umfasst, der an den Träger gebunden ist und zur Wechselwirkung mit einem Rezeptor von Leukocyten geeignet ist. Ausserdem stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Herabsetzen der Aktivität von Leukocyten unter Einsatz dieses Moduls bereit. Der Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, dass nach Bindung der aktivierten Leukozyten im Leukocyten-Inaktivierungs-Modul (LIM) innerhalb von Minuten die schädigende Aktivität der Zellen gehemmt wird.



WO 03/031473 A1

Leukozyten-Inaktivierungs-Modul (LIM)

Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Leukozyten-Inaktivierungs-Modul (LIM) und ein Verfahren zum Herabsetzen der Aktivität von Leukocyten.

Hintergrund der Erfindung

Bei verschiedenen klinischen Situationen kommt es häufig zu akut erhöhter pathologischer zellulärer Immunantwort. Beispiele dafür sind:

- Arterielle oder venöse Linie der Herz-Lungen-Maschine während herzchirurgischer Eingriffe;
- Systemic Immune Response Syndrome (SIRS) bei Polytrauma oder Sepsis (septischer Schock);
- Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) bedingt durch überschießende Immunaktivität.

Bei den oben erwähnten Eingriffen bzw. klinischen Komplikationen kommt es zur unerwünschten Aktivierung von Leukozyten. Dies führt zu schwerwiegenden pathologischen Komplikationen im Patienten. Um dies zu verhindern, sollen die aktivierten Leukozyten (insbesondere Neutrophile) aus dem Blutstrom abgefangen und sofort inaktiviert werden. Bei den derzeit erhältlichen Leukozyten-Filtern werden zwar auch vermehrt aktivierte Leukozyten aus dem Blut herausgefiltert. Allerdings produzieren und sezernieren diese noch lebenden Zellen pathogene Substanzen (Zytokine, Enzyme, Sauerstoffradikale etc.), die für die eigentliche Pathogenese verantwortlich sind. Es gibt auch Hinweise, dass die Leukozyten im Filternetz vermutlich durch den mechanischen Streß und durch den Kontakt der Zellen mit der Fremdoberfläche noch zusätzlich aktiviert werden. So wird z.B. vermehrt das von aktivierten Neutrophilen produzierte Enzym Elastase sezerniert. Elastase greift u.a. die Extrazellulärmatrix der Gefäßwand an und spaltet interendotheliale Zell-Zell Kontakte. Es kommt zur

erhöhten Permeabilität der Gefäßwände, zu Ödemen, zu erhöhter Inflammation etc.

Die Apoptose ist eines der wichtigsten Regulations-Elemente des Immunsystems. Die Apoptose immunrelevanter Zellen führt dazu, dass nach erfolgter Immunantwort wie z.B. gegen mikrobielle Pathogene die Aktivität des Immunsystems wieder normalisiert wird. Auch während der Individualentwicklung muß das Immunsystem solche Immunzellen abtöten, die gegen körpereigene Strukturen oder gegen natürliche Antigene aus der Umwelt vorgehen (z.B. bei Autoimmunerkrankungen oder Allergien). T-Zellen, die über sog. Antigen-präsentierende Zellen (APZ) aktiviert werden, erhalten in der Regel mehrere Informationen. Das von den APZ aufgearbeitete Antigen wird in der Gruppe des MHC-I oder MHC-II Moleküls präsentiert. Ist die Affinität des T-Zell-Rezeptors zu dem Antigen zu schwach oder fehlen kostimulatorische Signale (z.B. über Adhäsionsmoleküle), wird die Zelle apoptotisch. Ein anderer wesentlicher Mechanismus, der zur Apoptose führt, wird über dem Fas/FasL-Weg eingeleitet. Dabei können z.B. auch endotheliale Zellen der Gefäßwand oder andere Epithelzellen FasL exprimieren, um somit das Gewebe vor eindringenden aktivierten Immunzellen zu schützen.

Der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, eine Vorrichtung bereitzustellen, die geeignet ist, die Aktivität von Leukocyten zu senken und so die Sezernierung pathogener Substanzen durch die Leukocyten zu verringern. Außerdem soll ein Verfahren zur Herabsetzung der Aktivität von Leukocyten unter Einsatz einer solchen Vorrichtung bereitgestellt werden.

Mittel zum Lösen der Aufgabe

Arbeiten der Erfinder der vorliegenden Erfindung mit Cytomegalievirus-infizierten retinalen Pigmentepithelzellen aus dem humanen Auge zeigten, daß aktivierte Neutrophile bedingt durch einen kurzen Kontakt mit FasL auf den Epithelzellen ihre Fähigkeit verloren, die Anhaftung an die

re Fähigkeit verloren, die Anhaftung an die Epithelzellen aufrechtzuerhalten oder zu verstärken. Dieser überraschende Befund wird als Schutzmechanismus des Endothels und des entsprechenden Gewebes gegenüber inflammatorischer Ereignisse gewertet. Der funktionelle Verlust der Neutrophilen-Effektor-Mechanismen konnte innerhalb von Minuten nach Zell-Zell-Kontakt beobachtet werden und scheint zu einem großen Anteil unabhängig vom apoptotischen Signalweg innerhalb des Neutrophilen zu sein. Aufgrund dieser überraschenden Erkenntnisse ergibt sich die Nutzung beispielsweise des Fas/FasL Weges oder anderer frühen Hemm-Mechanismen der Leukozyten-Effektor-Funktionen für den experimentellen und klinischen Einsatz bei akuten überschießenden Immunreaktionen.

Gegenstand der Erfindung

Die vorliegende Erfindung stellt ein Modul zum Herabsetzen der Aktivität von Leukocyten bereit, welches einen Träger und einen Liganden umfaßt, der an den Träger gebunden ist und zur Wechselwirkung mit einem Rezeptor von Leukocyten geeignet ist. Außerdem stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Herabsetzen der Aktivität von Leukocyten unter Einsatz dieses Moduls bereit.

Der Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, daß nach Bindung der aktivierten Leukozyten im Leukocyten-Inaktivierungs-Modul (LIM) innerhalb von Minuten die schädigende Aktivität der Zellen gehemmt wird. Dies geschieht durch den Kontakt bestimmter Rezeptoren auf der Zellmembran der Leukocyten mit den entsprechenden Liganden in dem LIM. Die Liganden können Proteine sein, die nach Kontakt mit dem Rezeptor auf der Zellmembran ein Signal induzieren, das wiederum die Leukocyten veranlaßt, die sekretorische Aktivität und die Immunogenität zu reduzieren. Eine Möglichkeit dies zu erreichen, ist die Induktion der Apoptose über relevante Rezeptor-Liganden-Interaktionen, wie z.B. Fas/FasL.

Beschreibung der Erfindung

Das erfindungsgemäße Modul eignet sich zum Einbringen in den Patienten-Blutstrom über einen Shaldon-Katheter bzw. in den Kreislauf der Herz-Lungen-Maschine.

Das Modul besteht vorzugsweise aus einem Kunststoff-Gehäuse mit z.B. 10 cm Durchmesser. Die Bluteinström- und Blutausströmstutzen sind in ihrem Durchmesser an die Schlauchverbindungen der Herz-Lungen-Maschine angepaßt. Im Innern des Moduls befindet sich ein Träger, wie eine dreidimensional gefaltete Polyestermembran mit modifizierter Oberfläche, zur Anhaftung von aktivierten Leukozyten und deren Inaktivierung und Abtötung (z.B. Apoptose-Induktion) durch Rezeptor-vermittelte Signale. Das Trägermaterial kann jegliches Material sein, das geeignet ist, Liganden zu binden. Der im vorliegenden Zusammenhang verwendete Ausdruck "Bindung" umfaßt sowohl die kovalente als auch die nicht-kovalente Bindung, wie Salzbindung, hydrophobe Wechselwirkung, Affinitätsbindung, eines Liganden an den Träger. Außerdem kann der Ligand direkt oder indirekt an den Träger gebunden sein. Die indirekte Bindung umfaßt die Bindung über einen Bindungsvermittler, wie ein langkettiges Molekül zur besseren Präsentation des Liganden oder eine Zelle, die den Liganden aufweist und über eine andere Bindungswechselwirkung an den Träger haftet.

Das erfindungsgemäße LIM ist für jegliche Leukocyten geeignet, d.h. für B-Lymphocyten, T-Lymphocyten, Granulocyten, Neutrophile.

Die sonstigen Parameter des Moduls, die Blutstrom, Druck oder Rheologie bestimmen, sind wie bei herkömmlichen Leukozytenfiltern, die bereits klinisch eingesetzt werden.

Beispiel 1:

Vertiefungen (wells) von 12-Loch-Zellkulturplatten wurden mit Polyestermembranen (40 µm Porengröße) ausgelegt und über Nacht mit verschiedenen Konzentrationen eines funktio-

nell aktivierenden IgM-Antikörpers gegen Fas (CD95) inkubiert. Als Kontrolle dienten:

Vertiefungen ohne Membran

Vertiefungen mit Membran ohne Vorinkubation mit Antikörper

Vertiefungen mit Membran mit Vorinkubation mit irrelevanten IgM-Antikörpern.

Als Testzellen wurden Fas exprimierende (Fas+) und eine Fas deletierte (Fas-; exprimiert kein Fas auf der Oberfläche) Jurkat-Zellen in einer Konzentration von 1×10^6 /ml den Vertiefungen für 24 h zugegeben.

Die Apoptoserate und die Nekroserate wurde mittels eines Annexin-Bindungs-Assays durchflußzytometrisch quantitativ bestimmt.

Ergebnisse: Die Fas-Jurkat-Zellen zeigten keine signifikante Erhöhung in der Annexin V-Bindungseigenschaft nach Kultivierung in den vorbehandelten Vertiefungen. Dagegen zeigte sich in Abhängigkeit von der Konzentration des IgM-Antikörpers eine deutliche Induktion der Apoptose.

	Fas+	Fas-
0 ng	24,81 %	24,29 % (Kontrollwert)
10 ng	31,38 %	27,57 %
50 ng	40,95 %	26,20 %
100 ng	89,31 %	29,65 %

Bei den o.a. Kontrollen konnte keine Apoptose-Induktion festgestellt werden. Ähnliche Ergebnisse wurden mit frisch isolierten Neutrophilen erzielt.

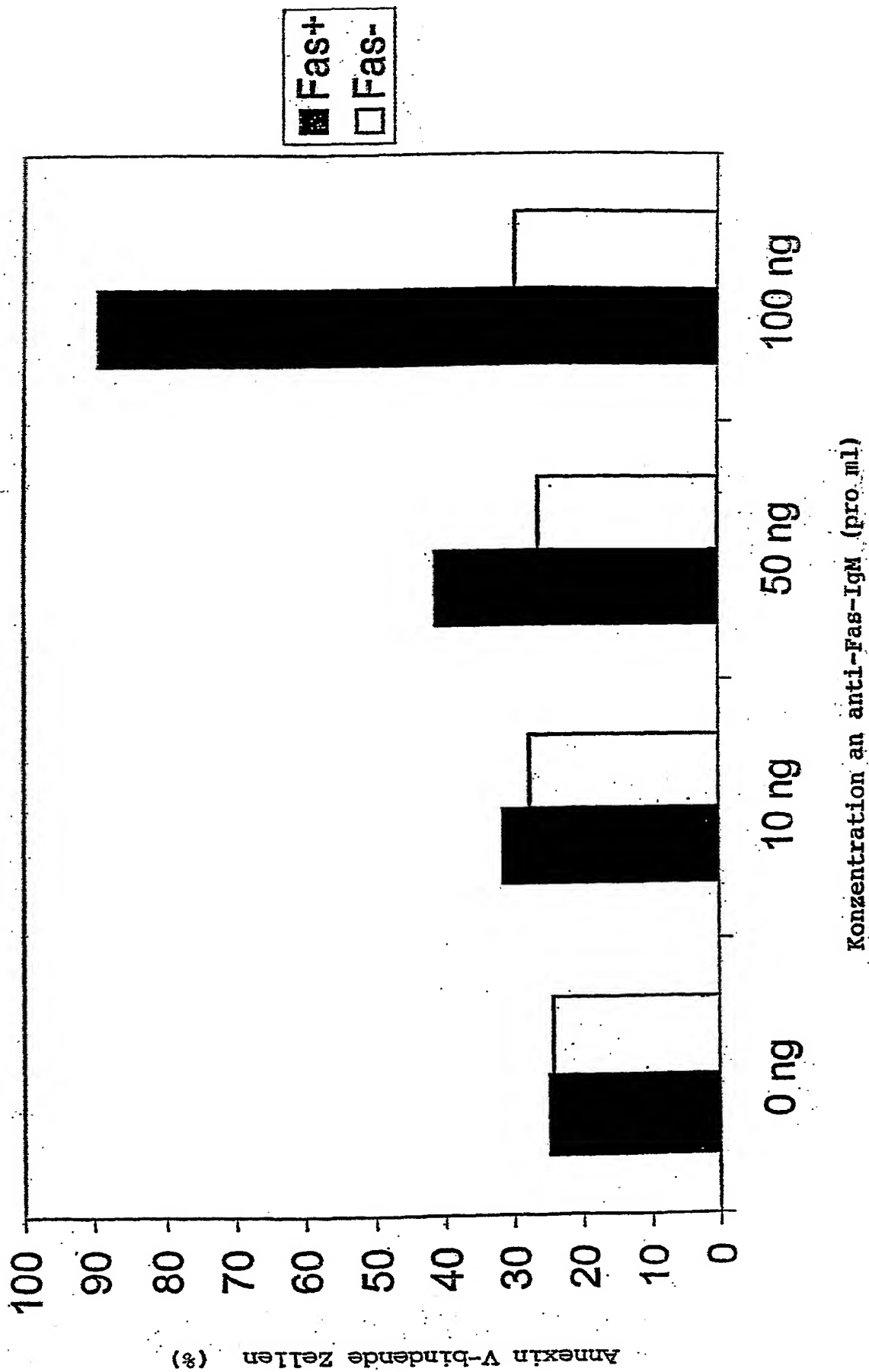
Fig. 1 zeigt die Ergebnisse des erfindungsgemäßen Beispiels.

Patentansprüche

1. Modul zum Herabsetzen der Aktivität von Leukocyten, welches einen Träger und einen Liganden umfaßt, der an den Träger gebunden ist und zur Wechselwirkung mit einem Rezeptor von Leukocyten geeignet ist.
2. Modul nach Anspruch 1, worin der Ligand ein Protein ist, das zu einer spezifischen Wechselwirkung mit dem Rezeptor geeignet ist.
3. Modul nach Anspruch 1 oder 2, worin der Ligand an einen Bindungsvermittler gebunden ist, der an den Träger gebunden ist.
4. Modul nach Anspruch 3, worin der Bindungsvermittler eine Zelle ist.
5. Modul nach Anspruch 4, worin der Bindungsvermittler eine Zelle ist und der Ligand das FasL-Protein ist.
6. Modul nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Ligand ein Antikörper gegen den Rezeptor von Leukocyten ist.
7. Modul nach Anspruch 6, worin der Ligand ein Antikörper gegen das Fas-Protein von Leukocyten ist.
8. Verfahren zum Herabsetzen der Aktivität von Leukocyten durch Kontaktieren mit Liganden in einem Modul nach einem der Ansprüche 1 bis 7.
9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei die Leukocyten nach Kontaktieren mit den Liganden weniger Zytokine und/oder Enzyme und/oder Sauerstoffradikale sezernieren als vor dem Kontaktieren.

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, wobei die Wechselwirkung des Liganden, der an eine Zelle gebunden ist, mit dem Rezeptor der Leukocyten die Aktivität, ausgedrückt als Bindungsaffinität zu der Zelle, der Leukocyten herabsetzt.

FIG. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat^l application No
PCT/DE 02/03466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K14/705 C12N5/06 A61K38/17

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K C12N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 38707 A (CYTOTHERAPEUTICS INC (US)) 23 October 1997 (1997-10-23) page 2, line 22 -page 3, line 11 page 7, line 1 - line 17 page 23, line 28 -page 24, line 8; examples 1,2	1-10
X	WO 97 12632 A (TKB ASSOCIATES LIMITED PARTNER) 10 April 1997 (1997-04-10) page 28, line 4 -page 31, line 10; examples 7,8	1-10
X	WO 98 46242 A (UNIV STANFORD) 22 October 1998 (1998-10-22)	1-5
A	page 4, line 8	10
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 February 2003

Date of mailing of the international search report

24/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Kok, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat^l Application No

PCT/DE 02/03466

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WATSON R W G ET AL: "Regulation of Fas antibody induced neutrophil apoptosis is both caspase and mitochondrial dependent" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 453, no. 1-2, 18 June 1999 (1999-06-18), pages 67-71, XP004259804 ISSN: 0014-5793 abstract page 67 -page 68</p>	1,2,6-9
X	<p>CINATL J JR ET AL: "Decreased neutrophil adhesion to human cytomegalovirus-infected retinal pigment epithelial cells is mediated by virus-induced up-regulation of Fas ligand independent of neutrophil apoptosis." JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD.: 1950) UNITED STATES 15 OCT 2000, vol. 165, no. 8, 15 October 2000 (2000-10-15), pages 4405-4413, XP002229733 ISSN: 0022-1767 page 4407, column 1 page 4409, column 2, last paragraph -page 4410, column 1, paragraph 1; figure 10 page 4412, column 1, last paragraph</p>	1-10
A	<p>WO 95 18665 A (HEMASURE INC) 13 July 1995 (1995-07-13) page 6, line 32 -page 7, line 16 page 24, line 31 -page 27, line 11</p>	1-10

Continuation of I.2

Claims: 1-10, all in part

The current Claims 1-10 relate to a product and a method characterized by a ligand with a desirable characteristic or property, that is suitable for interaction with a receptor of leukocytes.

The claims therefore encompass all products, etc., that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the product in terms of the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the parts concerning the products or method wherein the ligand is either the FasL protein or an antibody against the Fas protein of leukocytes.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In relation on patent family members

International Application No

PCT/DE 02/03466

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9738707	A	23-10-1997	AU 2674097 A WO 9738707 A1	07-11-1997 23-10-1997
WO 9712632	A	10-04-1997	WO 9712632 A1	10-04-1997
WO 9846242	A	22-10-1998	AU 6964898 A WO 9846242 A1	11-11-1998 22-10-1998
WO 9518665	A	13-07-1995	US 5639376 A AU 1601595 A CA 2180328 A1 CN 1142197 A EP 0739232 A1 JP 9508823 T WO 9518665 A1 US 6159375 A US 5935436 A US 5817237 A	17-06-1997 01-08-1995 13-07-1995 05-02-1997 30-10-1996 09-09-1997 13-07-1995 12-12-2000 10-08-1999 06-10-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internati Aktenzeichen
PCT/DE 02/03466

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07K14/705 C12N5/06 A61K38/17

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07K C12N A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 38707 A (CYTOTHERAPEUTICS INC (US)) 23. Oktober 1997 (1997-10-23) Seite 2, Zeile 22 -Seite 3, Zeile 11 Seite 7, Zeile 1 - Zeile 17 Seite 23, Zeile 28 -Seite 24, Zeile 8; Beispiele 1,2 ---	1-10
X	WO 97 12632 A (TKB ASSOCIATES LIMITED PARTNER) 10. April 1997 (1997-04-10) Seite 28, Zeile 4 -Seite 31, Zeile 10; Beispiele 7,8 ---	1-10
X	WO 98 46242 A (UNIV STANFORD) 22. Oktober 1998 (1998-10-22) Seite 4, Zeile 8 ---	1-5
A	---	10
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Februar 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/02/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

De Kok, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WATSON R W G ET AL: "Regulation of Fas antibody induced neutrophil apoptosis is both caspase and mitochondrial dependent" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 453, Nr. 1-2, 18. Juni 1999 (1999-06-18), Seiten 67-71, XP004259804 ISSN: 0014-5793 Zusammenfassung Seite 67 -Seite 68</p> <p>---</p>	1,2,6-9
X	<p>CINATL J JR ET AL: "Decreased neutrophil adhesion to human cytomegalovirus-infected retinal pigment epithelial cells is mediated by virus-induced up-regulation of Fas ligand independent of neutrophil apoptosis." JOURNAL OF IMMUNOLOGY (BALTIMORE, MD.: 1950) UNITED STATES 15 OCT 2000, Bd. 165, Nr. 8, 15. Oktober 2000 (2000-10-15), Seiten 4405-4413, XP002229733 ISSN: 0022-1767 Seite 4407, Spalte 1 Seite 4409, Spalte 2, letzter Absatz -Seite 4410, Spalte 1, Absatz 1; Abbildung 10 Seite 4412, Spalte 1, letzter Absatz</p> <p>---</p>	1-10
A	<p>WO 95 18665 A (HEMASURE INC) 13. Juli 1995 (1995-07-13) Seite 6, Zeile 32 -Seite 7, Zeile 16 Seite 24, Zeile 31 -Seite 27, Zeile 11</p> <p>-----</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 02/03466

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Insofern die Ansprüche 8-10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen des Moduls.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-10, alle teilweise
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-10, alle teilweise

Die geltenden Patentansprüche 1-10 beziehen sich auf ein Produkt und ein Verfahren, jeweils charakterisiert durch ein Ligand mit einer erstrebenswerten Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich zur Wechselwirkung mit einem Rezeptor von Leukozyten geeignet.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das Produkt oder Verfahren über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte/Verfahren wobei das Ligand entweder das FasL-Protein oder ein Antikörper gegen das Fas-Protein von Leukocyten ist.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen

ur selben Patentfamilie gehören

Internatio .ktenzeichen

PCT/DE 02/03466

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9738707	A	23-10-1997	AU WO	2674097 A 9738707 A1	07-11-1997 23-10-1997
WO 9712632	A	10-04-1997	WO	9712632 A1	10-04-1997
WO 9846242	A	22-10-1998	AU WO	6964898 A 9846242 A1	11-11-1998 22-10-1998
WO 9518665	A	13-07-1995	US AU CA CN EP JP WO US US US	5639376 A 1601595 A 2180328 A1 1142197 A 0739232 A1 9508823 T 9518665 A1 6159375 A 5935436 A 5817237 A	17-06-1997 01-08-1995 13-07-1995 05-02-1997 30-10-1996 09-09-1997 13-07-1995 12-12-2000 10-08-1999 06-10-1998